



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 101 48 617 A 1

⑮ Int. Cl.?:  
**C 07 D 231/54**

⑯ Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑰ Erfinder:  
Krüger, Martin, Dr., 13465 Berlin, DE; Prien, Olaf, Dr., 10711 Berlin, DE; Steinmeyer, Andreas, Dr., 13581 Berlin, DE; Kroll, Jörg, Dr., 12157 Berlin, DE; Ernst, Alexander, Dr., 10777 Berlin, DE; Siemeister, Gerhard, Dr., 13503 Berlin, DE; Haberey, Martin, Dr., 12169 Berlin, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567 Mühlenbeck, DE

⑯ Entgegenhaltungen:  
WO 01 12 189 A1  
WO 00 69 846 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

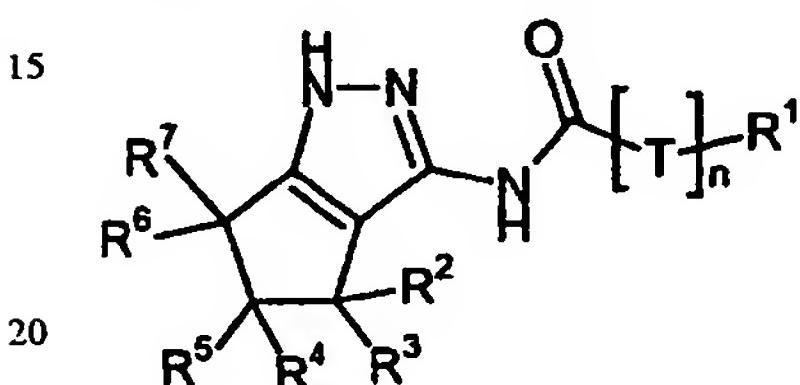
- ⑯ Substituierte N-(1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel
- ⑯ Es werden substituierte N-(1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate, deren Herstellung, sowie Zwischenprodukte zu deren Herstellung, und die Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben.

**DE 101 48 617 A 1**

**DE 101 48 617 A 1**

## Beschreibung

- [0001] Die Erfindung betrifft substituierte N-(1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.
- 5 [0002] Aus der DE 198 54 081 A1 bzw. der WO 00/31066 sind substituierte N-Pyrazolyl-phenoxy nicotinsäure-(thio)amide bekannt, die als Herbizide zum Einsatz kommen. Diese Verbindungen unterscheiden sich aber strukturell deutlich von den erfindungsgemäßen Verbindungen.
- 10 [0003] Aus der WO 01/12189 sind 3(5)-Amino-pyrazol-Derivate und ihre Verwendung als pharmazeutisches Mittel, insbesondere zur Behandlung von Krebs und zellproliferativen Erkrankungen bekannt. Auch diese Verbindungen unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen durch ihre Struktur, insbesondere am Pyrazolring.
- [0004] Es besteht nach wie vor ein großer Bedarf an wirkungsvollen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs und anderen zellproliferativen Erkrankungen.
- 15 [0005] Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



25

(I),

- in der
- 30  $R^1$  für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,
- 35  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,
- 40  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zirkuläres Fünf- oder Sechsring Acetal mit O,O; N,O; O,S; oder S,S, welches gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bilden, oder
- 45  $R^2$  und  $R^4$  gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,
- $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder
- 50 gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder
- $R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder
- 55  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,
- 60  $T$  für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und
- n für 0-6 steht,
- mit Ausnahme der Verbindungen, in denen  $R^1$  für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.
- 65 [0006] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkyrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen.
- [0007] Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, tert.-Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy oder Hexyloxy zu verstehen.
- [0008] Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest, wie beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentythio, Isopentythio oder Hexylthio zu verstehen.
- [0009] Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkyringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Norbornyl, Adamantanyl, etc. zu verstehen.
- [0010] Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobut enyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

# DE 101 48 617 A 1

[0011] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.  
 [0012] Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

5.

[0013] Unter Alkinyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkinyl-Rest zu verstehen, der 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylen, Propin-1-yl, Propin-3-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

10

[0014] Der Arylrest umfaßt jeweils 3-12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

[0015] Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropyl, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

10

[0016] Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3-16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

15

[0017] Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, etc.

20

[0018] Heterocycloalkyl steht für einen 3-12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält. Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl etc.

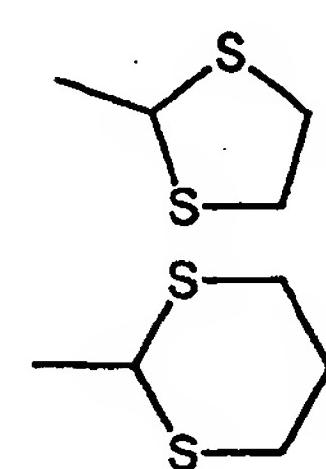
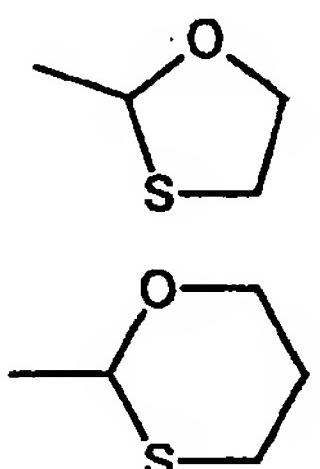
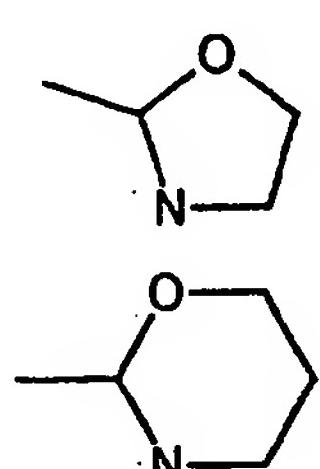
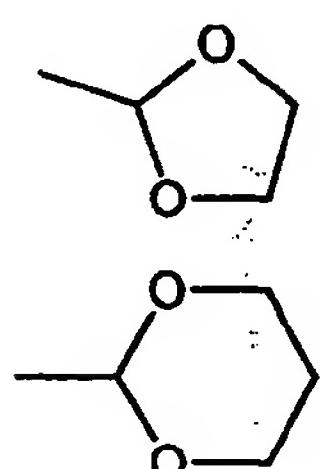
25

[0019] Heterocycloalkenyl steht für einen 3-12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und der teilgesättigt ist.

30

[0020] Als Heterocycloalkenyle seien z. B. genannt: Pyran, Thiin, Dihydroazet, etc.

[0021] Zyklisches Acetal steht für einen Ring, wie z. B.



35

40

der gegebenfalls mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Gruppe substituiert sein kann.

[0022] Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein, oder kann mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann.

45

50

[0023] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalischäle sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Scrinol, Tris-hydroxymethyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

55

[0024] Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u. a. Als besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

60

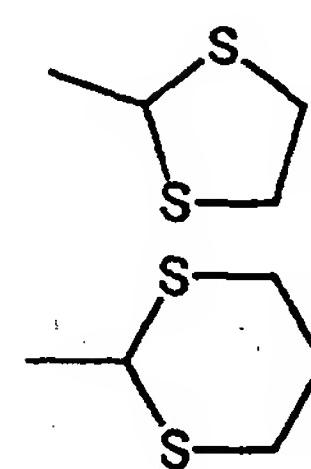
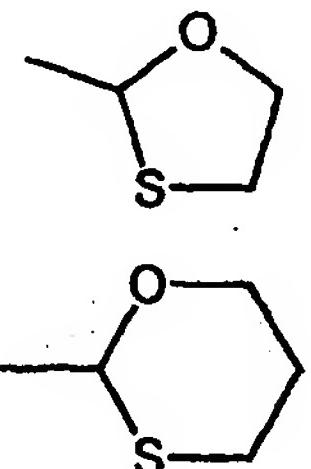
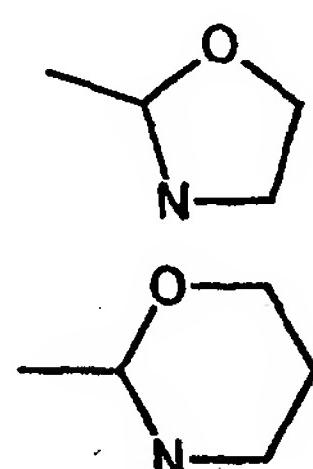
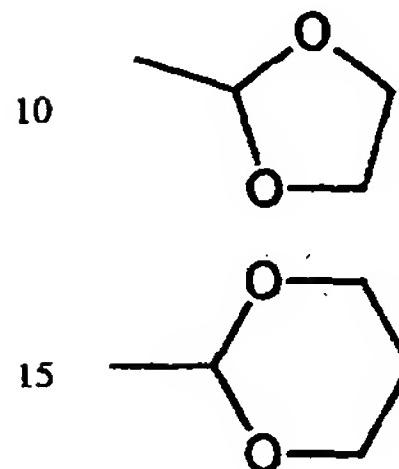
R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, steht,

65

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-

# DE 101 48 617 A 1

- Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 5 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur

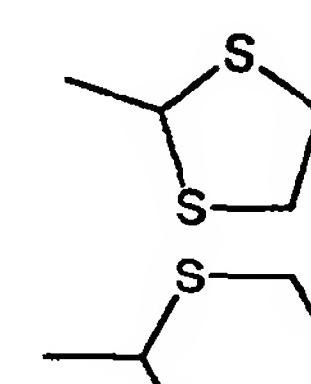
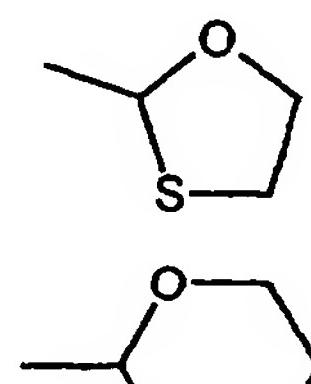
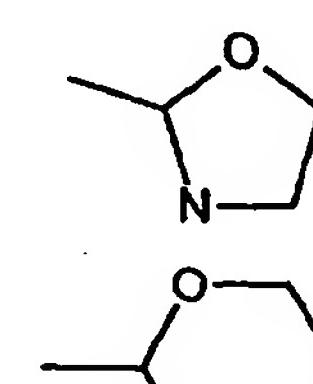
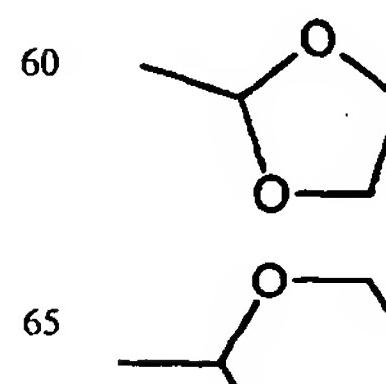


bilden,  
oder

- 20 R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
oder  
 25 R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen  
 30 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
 T für -CH<sub>2</sub>- , -O- , -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>- , -CH≡CH- , -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-O- , -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
 35 n für 0-6 steht,

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sub>6</sub> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

- [0025] Als ganz besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der  
 40 R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, steht,  
 50 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,  
 55 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

5

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

10

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder

15

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,

T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-GH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und

n für 0-6 steht,

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

20

[0026] Insbesondere wertvoll sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Norbornyl, Adamantanyl, Cyclobutetyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl, Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Di-oxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Pyranyl, Thiinyl, Dihydroazetyl, Cyclopropenyl, Cyctopentadienyl, Phenyl, Tropyl, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Anthracenyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazoly, Thiazoly, Imidazoly, Pyrazoly, Isoxazoly, Isothiazoly, Oxadiazoly, Triazoly, Thiadiazoly, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazinyl, Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, Phenoxyazinyl oder Xanthenyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Atkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur

25

30

35

40

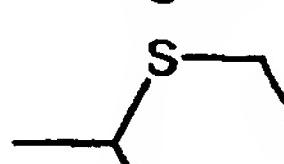
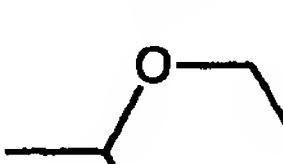
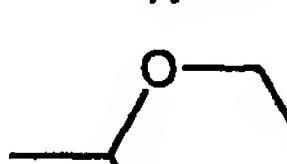
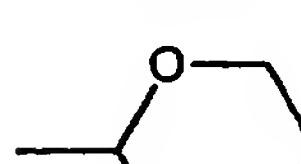
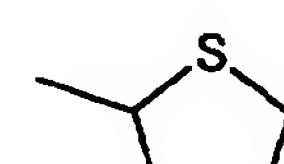
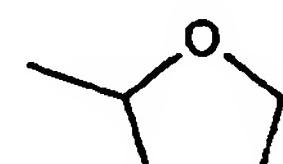
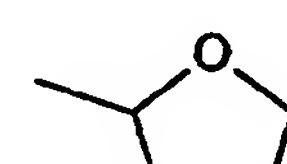
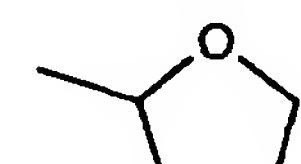
45

50

55

60

65



bilden,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

# DE 101 48 617 A 1

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder ver-

5 schieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

oder

$R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,

T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und

10 n für 0-6 steht,

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen  $R^1$  für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

[0027] Ausgewählte Verbindungen sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

15  $R^1$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Phenyl, Biphenyl, Thienyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl oder Isoxazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Amino, Cyano,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder welches mit Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Pyridyl, Furanyl oder Pyrimidinyl substituiert sein kann, welches gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Amino,

20  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl, Cyano oder mit der Gruppe -C(O)NH<sub>2</sub> substituiert sein kann,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl stehen,

T für die Gruppe -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O- steht

und

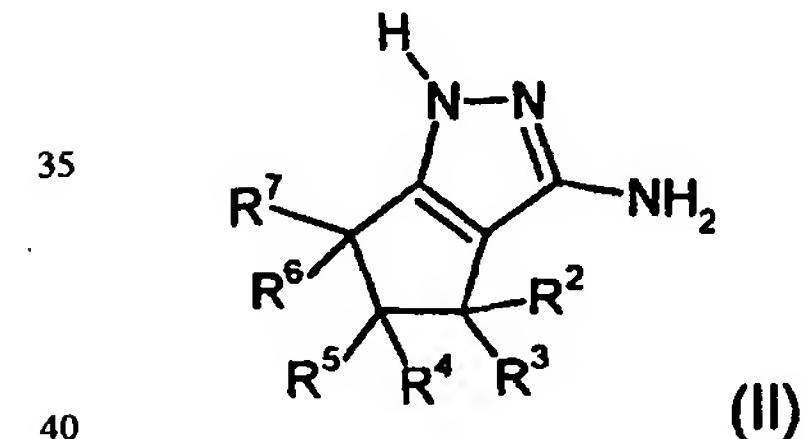
n für 0-2 steht,

25 mit Ausnahme der Verbindungen, in denen  $R^1$  für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

[0028] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt vorzugsweise, indem man

30

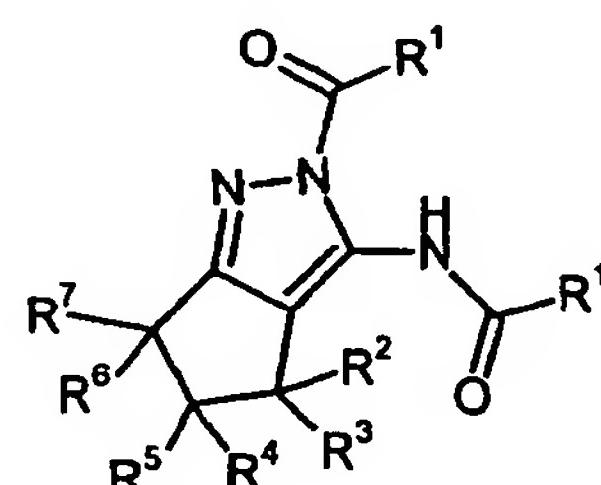
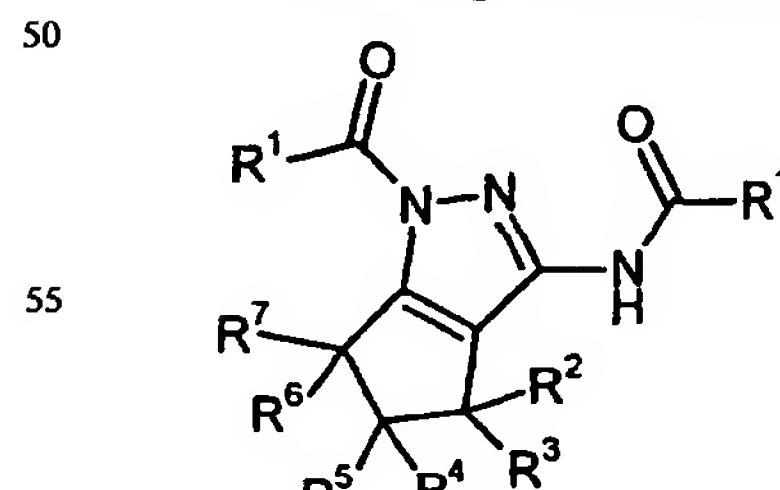
a) ein 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der allgemeinen Formel II



45 in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

50  $R^1$ -COX (III),

55 in der  $R^1$  die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und X für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder eine Abgangsgruppe steht,  
zu Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb

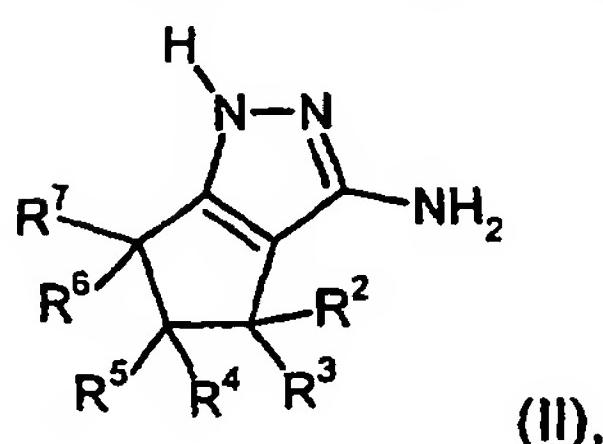


70 in der  $R^1$  die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umsetzt, die anschließend unter basischen Bedingungen selektiv zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden,

DE 101 48 617 A 1

oder

b) ein 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der allgemeinen Formel II



5

in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

10

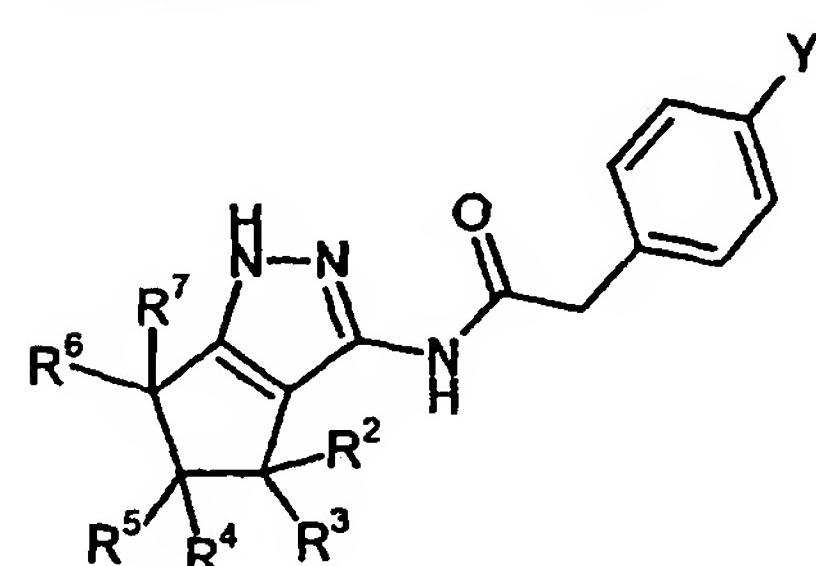
R<sup>1</sup>-CO-CCl<sub>3</sub> (V),

15

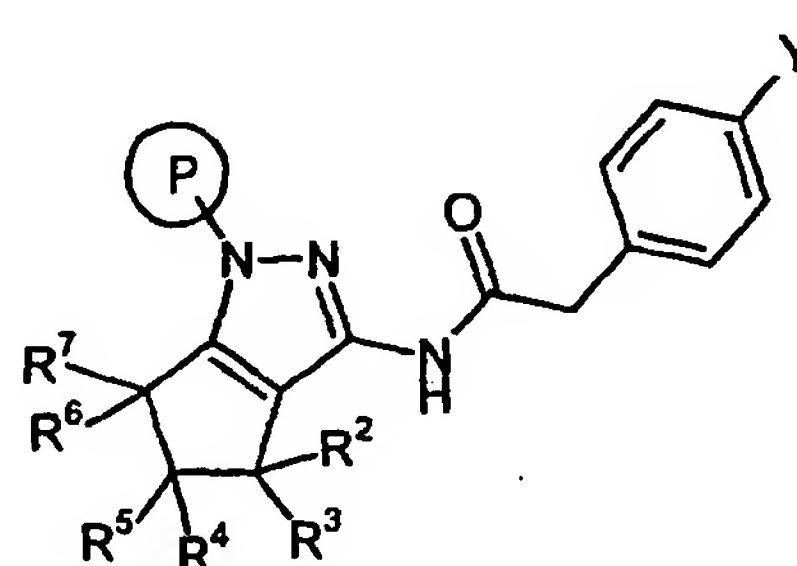
in der R<sup>1</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel  
I umsetzt,

20

oder  
c) falls R<sup>1</sup> für ein 4-Halogenphenylacetyl-Rest in der Bedeutung der allgemeinen Formel I steht, eine Verbindung  
der allgemeinen Formeln VI oder VI a



25



30

35

(VI)

oder

(VIa),

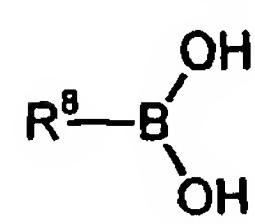
40

in denen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,



45

für eine feste Phase steht und Y für Brom oder Jod steht, unter den Bedingungen einer Suzuki-Reaktion mit einer  
Boronsäure der allgemeinen Formel VII



(VII),

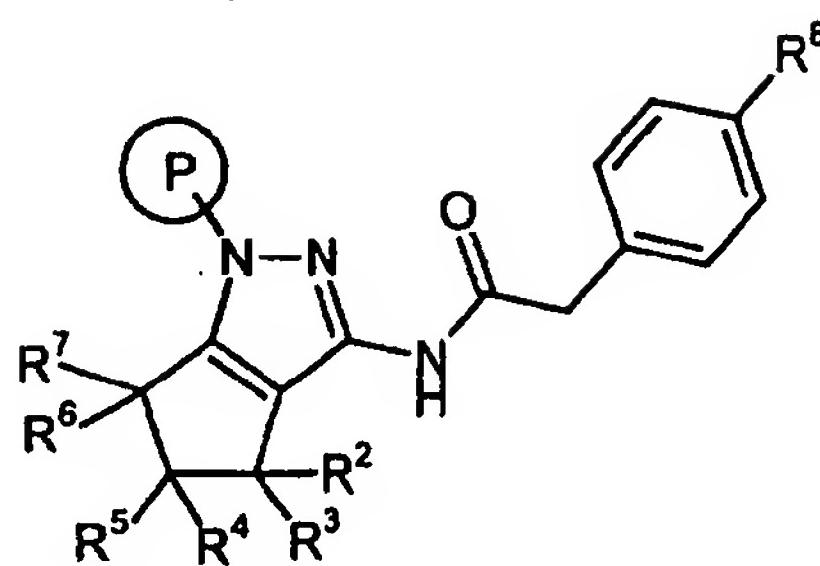
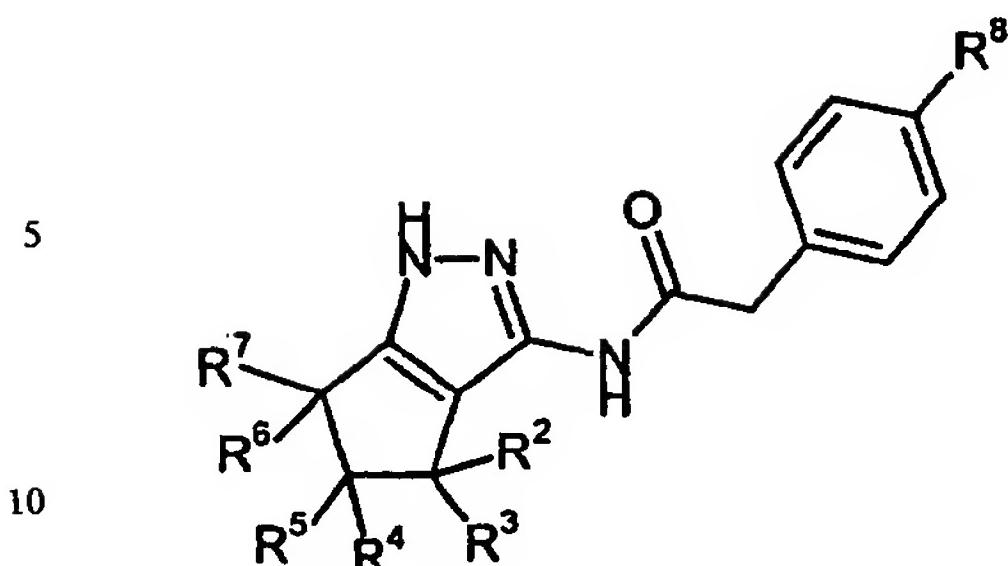
50

in der R<sup>8</sup> für Aryl oder Heteroaryl steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formeln Ia oder Ib,

55

60

65

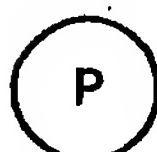


15

(I a) und

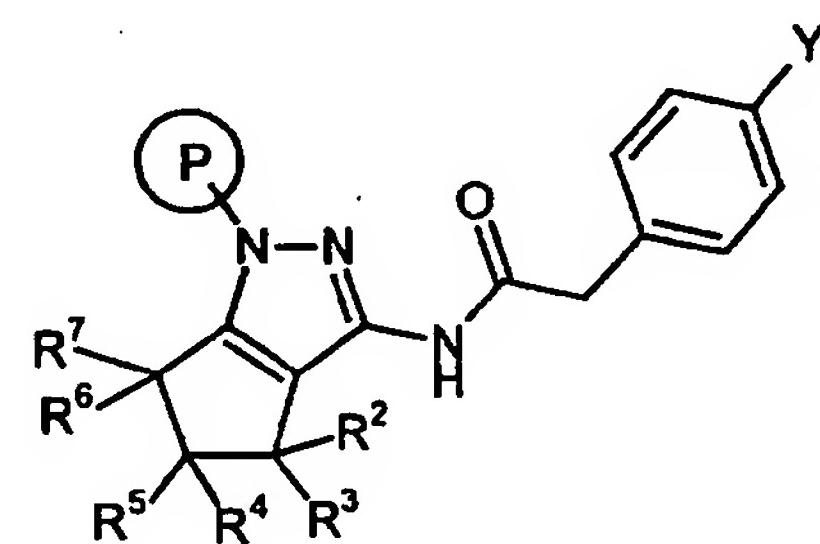
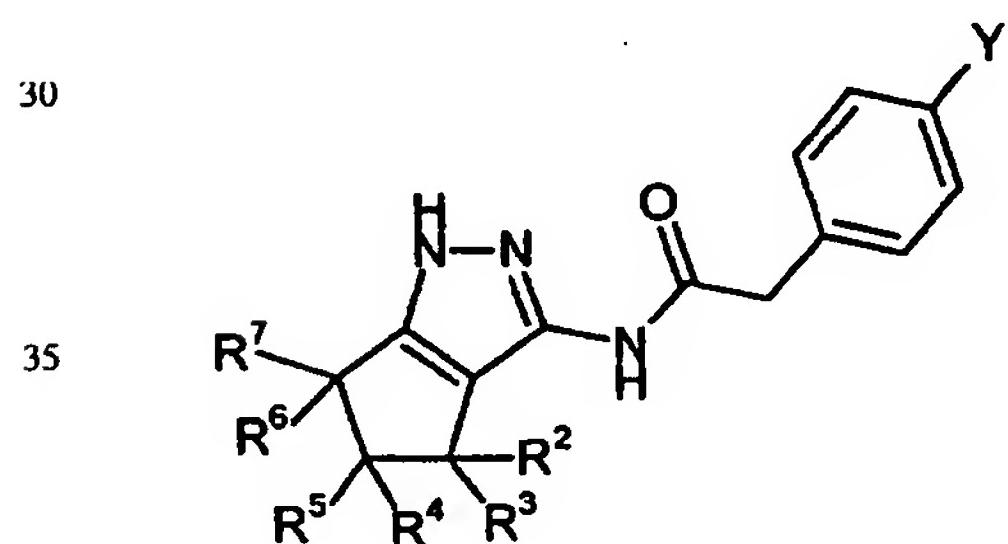
(I b),

in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  $R^8$  für Aryl oder Heteroaryl steht und



25 eine feste Phase bedeutet, umsetzt, wobei im Falle der an eine feste Phase gebundenen Verbindung die Abspaltung durch eine saure Hydrolyse erfolgt, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formeln VI oder VI a, in denen  $R^1$  für ein 4-Halogenphenylacetyl-Rest steht,



40

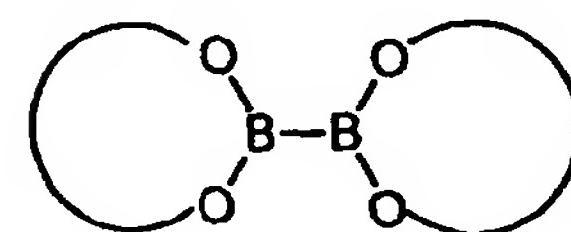
(VI) oder

(VI a),

in denen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,



50 eine feste Phase bedeutet und Y für Brom oder Jod steht, unter den Bedingungen einer Miyaura-Reaktion mit einem Diboronsäure-Derivat der allgemeinen Formel VIII

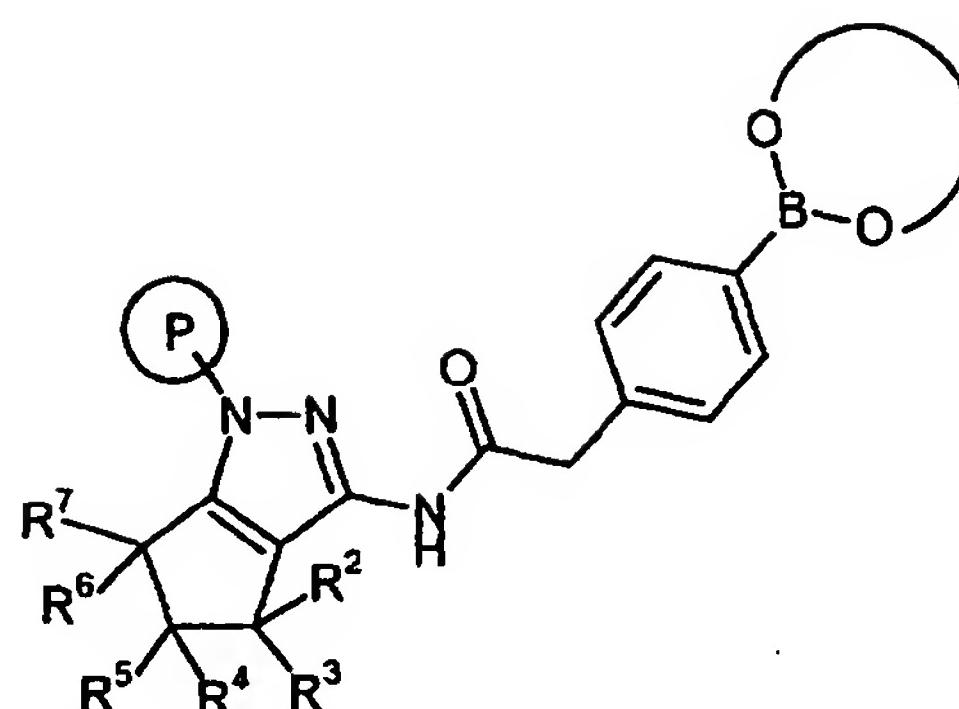
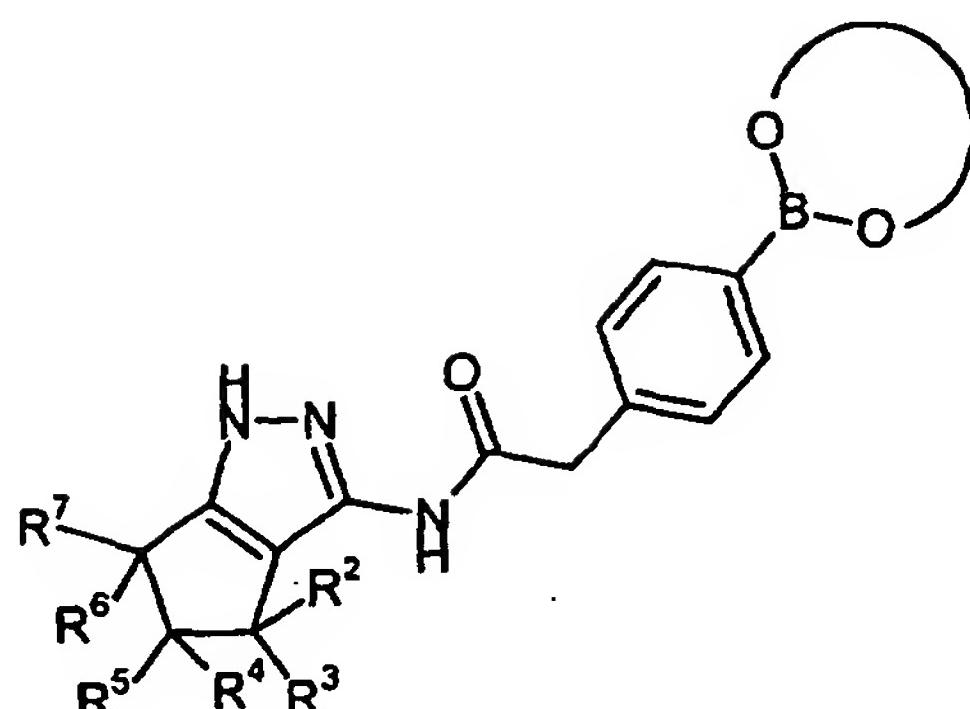


(VIII),

zu Verbindungen der allgemeinen Formeln IX oder IXa

60

65



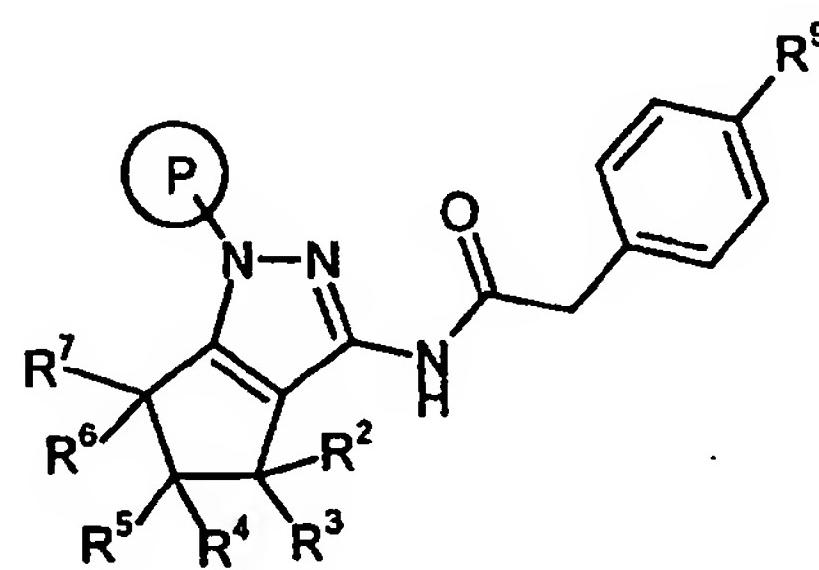
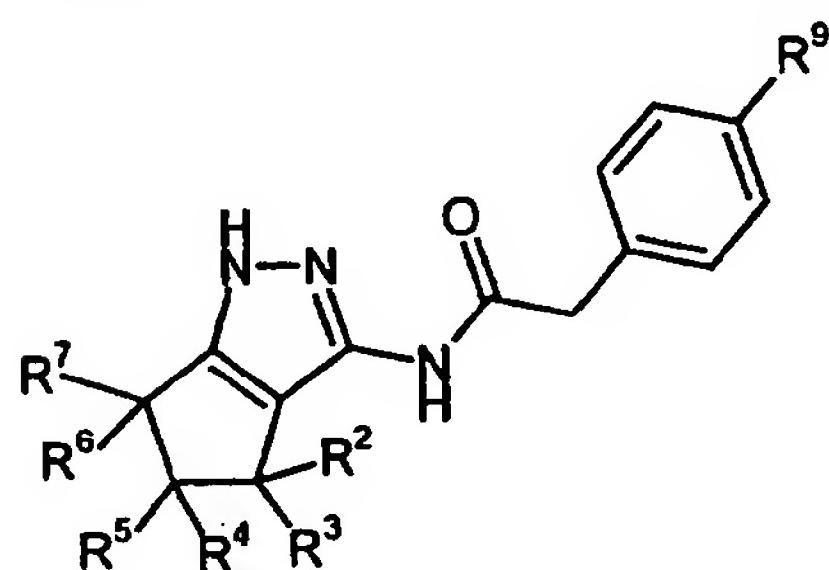
(IX) oder

(IXa),

in denen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und

P

eine feste Phase bedeutet, umsetzt, und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formeln IX und IXa mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,

R<sup>9</sup>Z (X),in der R<sup>9</sup> für Aryl oder Heteroaryl und Z für Brom oder Jod steht, zu Verbindungen der allgemeinen Formeln Ic oder Id

(Ic) oder

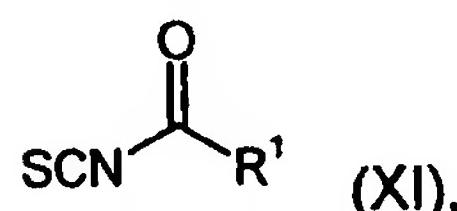
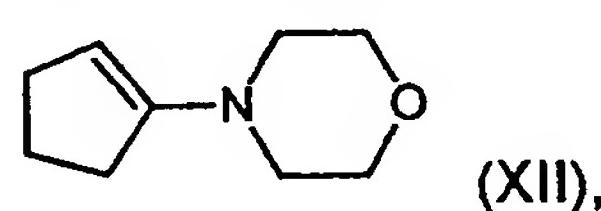
(Id)

in denen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

P

eine feste Phase bedeutet und R<sup>9</sup> für Aryl oder Heteroaryl steht, umsetzt, und im Falle der an eine feste Phase gebundenen Verbindung die Abspaltung durch saure Hydrolyse erfolgt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XI

in der R<sup>1</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit N-(1-Cyclopenten-1-yl)-morpholin der allgemeinen Formel XII

zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIII

5

10

15

20

25

30

35

40

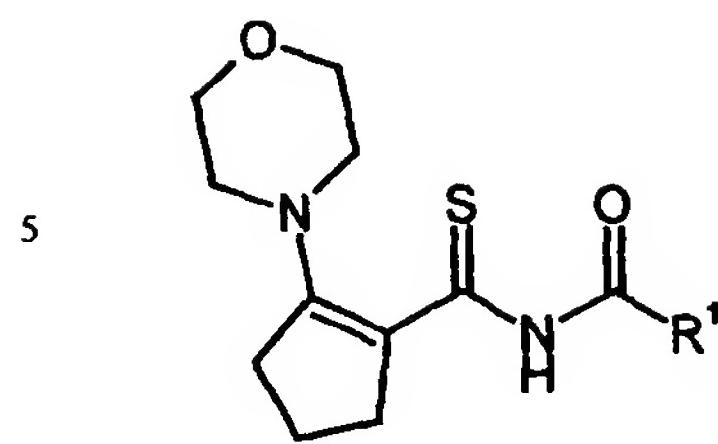
45

50

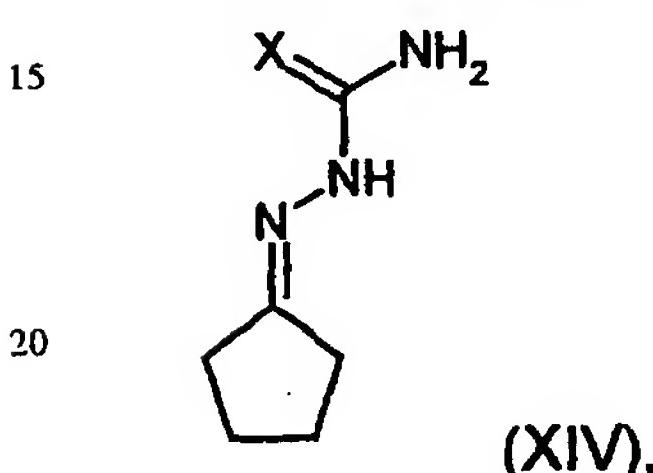
55

60

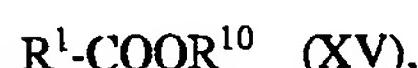
65



10 in der R<sup>1</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt, und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel XIII mit Hydrazin zu Verbindungen der Formel I zyklisiert, oder  
f) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV,



25 in der X für Sauerstoff oder Schwefel steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV in Gegenwart starker Basen (z. B. Lithiumdiisopropylamid),



30 in der R<sup>1</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R<sup>10</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt.

Verfahrensvariante a)

35 [0029] Die Reaktion von 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II mit einer Verbindung der Formel III kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol, Dichlormethan, Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. Es kann auch eine der aus der Peptidchemie bekannten Methoden zur Bildung von Amiden verwendet werden.

40 [0030] Die Reaktion einer Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb zu einer Verbindung der Formel I kann in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder einer Mischung aus Methanol oder Ethanol mit Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

45 Verfahrensvariante b)

50 [0031] Die Reaktion von 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II mit einer Verbindung der Formel V zu einer Verbindung der Formel I kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

55 Verfahrensvariante c)

55 [0032] Die Suzuki-Reaktion einer Verbindung der Formel VI mit einer Boronsäure der Formel VII kann in Gegenwart einer Base wie Cäsiumfluorid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat und eines Katalysators wie Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder einer Mischung aus Methanol und Dimethoxyethan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

60 Verfahrensvariante d)

65 [0033] Die Miyaura-Reaktion einer Verbindung der Formel VI mit einem Diboronsäure-Derivat der Formel VIII zu einer Verbindung der Formel IX kann in Gegenwart einer Base wie Kaliumacetat oder Triethylamin und eines Katalysators wie PdCl<sub>2</sub>(diphenylphosphinoferrocen) oder PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril, Dioxan, Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

[0034] Die Reaktion einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel X kann in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat und eines Katalysators wie  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

5

## Verfahrensvariante e)

[0035] Die Reaktion einer Verbindung der Formel XI mit N-(1-Cyclopenten-1-yl)-morpholin der Formel XII zu einer Verbindung der Formel XIII kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie Petrolether, Ligroin, Cyclohexan, Hexan, Pentan, Acetonitril oder Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

10

[0036] Die Reaktion einer Verbindung der Formel XIII mit Hydrazin oder Hydrazin Hydrat kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

15

## Verfahrensvariante f)

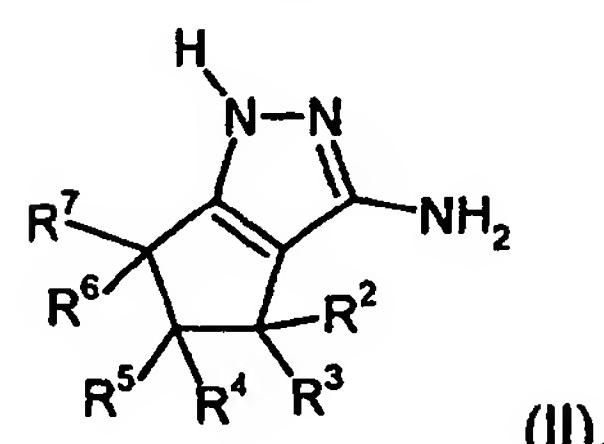
[0037] Die Reaktion einer Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel XV zu einer Verbindung der Formel I kann analog wie in J. Heterocyclic Chem. 34, 1549 (1997) beschrieben durchgeführt werden.

20

[0038] Das 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II ist neu und kann nach in der Literatur beschriebenen Methoden erhalten werden, z. B. aus Cyclopentanonthiosemicarbazone (J. Heterocyclic Chem. 34, 1549 (1997)) oder aus Cyclopentanon-2-carbonitril (J. Org. Chem., 52, 5538 (1987)).

[0039] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel II,

25



30

in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

35

[0040] Die Verbindungen der Formeln III, V, VII, VIII, X, XI, XII, XIV und XV sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach an sich literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

40

[0041] Die Verbindungen der Formel I und die Vorstufen zu ihrer Herstellung, die an eine feste Phase gebunden sind, können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Ebenso kann die Abspaltung durch saure Hydrolyse zu den freien Verbindungen nach bekannten Methoden durchgeführt werden.

[0042] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen cyclinabhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizellulare Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

45

[0043] Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in diesen Indikationen.

50

[0044] Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: Die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

55

[0045] Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Ser/Thr-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklin (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4/6/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

60

[0046] Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle

65

von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. et al. (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79–89).

- 5 Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

10 [0047] Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

15 [0048] Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Thr- und Tyr-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriktion Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1, 2, 4, 6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

20 [0049] Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. Science 288, 1425–1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

25 [0050] Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomal Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletions von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder vermindernden (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindgradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

30 [0051] Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zellpermeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y. N. P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin dependent kinase 2 antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4325–4329).

# DE 101 48 617 A 1

[0052] Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

5

[0053] Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T. M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1–18; Fry D. W. & Garrett M. D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40–59; Rosania G. R. & Chang Y. T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215–230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin dependent kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279–284; Senderowicz A. M. & Sausville E. A. (2000). Pre-clinical and clinical development of cyclin dependent kinase modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376–387).

10

[0054] Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

15

[0055] Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0056] Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

20

[0057] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

25

[0058] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talcum und/oder Kohlenwas serstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

30

[0059] Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0060] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–1000 mg, vorzugsweise 50–200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

35

[0061] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Aloperie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Aloperie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizellulare Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

40

[0062] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

45

[0063] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 $\beta$ ).

50

[0064] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

## Bspicpl 1.0

55

### 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid

[0065] 230 mg 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-essigsäure werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,11 ml Oxalylchlorid und einem Tropfen Dimethylformamid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 62 mg 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin hinzugefügt. Die Mischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der braune Rückstand wird in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,1 ml einer 30%igen Natriummethylat-Lösung versetzt. Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wird ein gelbes harziges Öl erhalten, das durch HPLC gereinigt wird. Man erhält 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid vom Schmelzpunkt 180–181°C.

60

65

# DE 101 48 617 A 1

## Herstellung des Ausgangsmaterials

### 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin

- 5 [0066] 5,3 g Cyclopantanonthiosemicarbazone werden vorsichtig bei 0°C zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamin in 200 ml Tetrahydrofuran (aus 29 ml Diisopropylamin und 81 ml 1,6 M n-Butyllithium) gegeben, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 150 ml 4 N Salzsäure vorsichtig zugetropft (exotherm, H<sub>2</sub>S-Entwicklung) und die Mischung 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf 5°C gekühlt und mit Natronlauge auf pH 14 eingestellt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Tetrahydrofuran/Ethylacetat 95 : 5 extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit 1 l Ethylacetat und 1 l Ethylacetat/Methanol 9 : 1 unter Zusatz von 3% Triethylamin gereinigt. Man erhält 2,58 g 1,4,5,6-Tetrahydrocyclopentapyrazol-3-yl-amin vom Schmelzpunkt 116–120°C.

#### Beispiel 1.1

15

### 2-(Biphenyl-4-yl)-N-[6-methyl-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)]-acetamid

- [0067] Die Herstellung des 2-(Biphenyl-4-yl)-N-[6-methyl-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazol-3-yl)]-acetamid wird analog zu Beispiel 1.0 durchgeführt.

20

## Herstellung des Ausgangsmaterials

### 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin

25



30

- [0068] Eine Mischung aus 1-Methylcyclopentanon (9.82 g, 100 mmol) und Dimethylformamid-dimethylacetat (26 ml, 150 mmol) wird 4,5 Stunden bei 110°C erhitzt, eingeengt und im Kugelrohrofen bei 160–170°C/2 mbar destilliert.  
Ausbeute: 7.7 g  
MS-Cl(NH<sub>3</sub>): 154

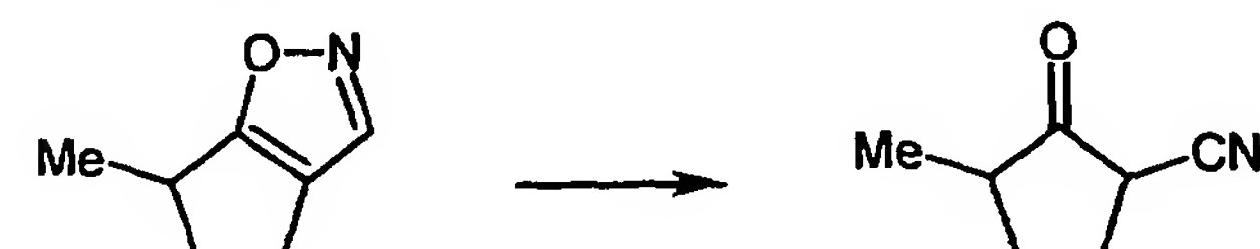
35



40

- [0069] Eine Lösung des Enamins (7.65 g, 50 mmol) in Methanol (50 ml) wird mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (3.47 g, 50 mmol) versetzt, 1 Stunde bei 50°C gerührt, mit Diethylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingeengt.  
Ausbeute: 6.08 g Isoxazol  
MS-EI: 124

45



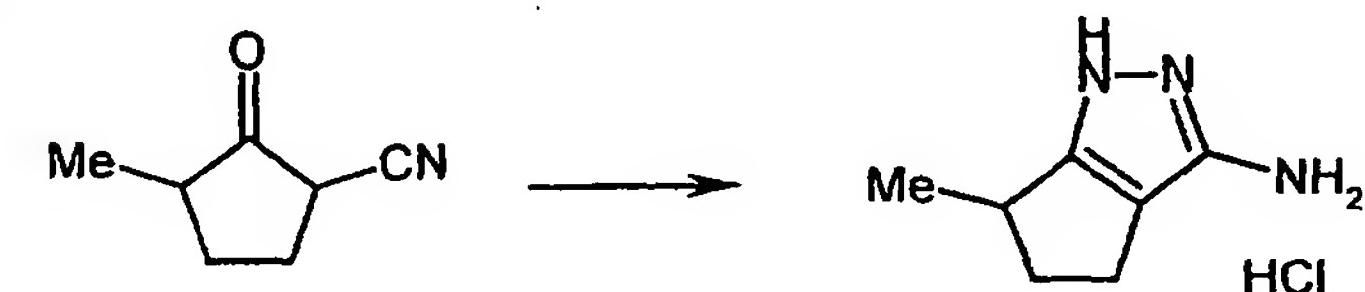
50

- [0070] Eine Lösung des Isoxazols (6.1 g, 50 mmol) in Diethylether (100 ml) wird tropfenweise mit 0.5 M Natriummethylat-Lösung in Methanol (100 ml, 50 mmol) versetzt und 24 Stunden bei 23°C gerührt. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand gekühlt, vorsichtig mit kaltem Wasser versetzt, mit Diethylether gerührt und die organische Phase abgetrennt.  
55 Dic alkalische Wasserphase wird mit 6 N Salzsäure (12 ml) auf pH 1 gebracht, mit Diethylether (4 × 40 ml) extrahiert, die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingeengt.  
Ausbeute: 4.6 g 2-Cyano-5-methylcyclopentanone

MS-Cl(NH<sub>3</sub>): 141

IR: 2240 cm<sup>-1</sup> (CN), 1760 cm<sup>-1</sup> (CO)

60



65

- [0071] Eine Lösung von 2-Cyano-5-methylcyclopentanone (1.23 g, 10 mmol) in Ethanol (20 ml) wird bei 23°C mit Hydrazinhydrat (80% in Wasser, 0.68 g, 10.8 mmol) versetzt und 2.5 Stunden bei 23°C gerührt. In diese Lösung wird 4 N

# DE 101 48 617 A 1

HCl-Dioxan-Lösung (2.5 ml, 10 mmol) gegeben, 1.5 Stunden bei 23°C gerührt, auf die Hälfte des Volumens eingeengt und das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt. Die Mutterlauge wird eingeengt, der Rückstand in Diethylether/Ethanol gerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 780 mg 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin Hydrochlorid.

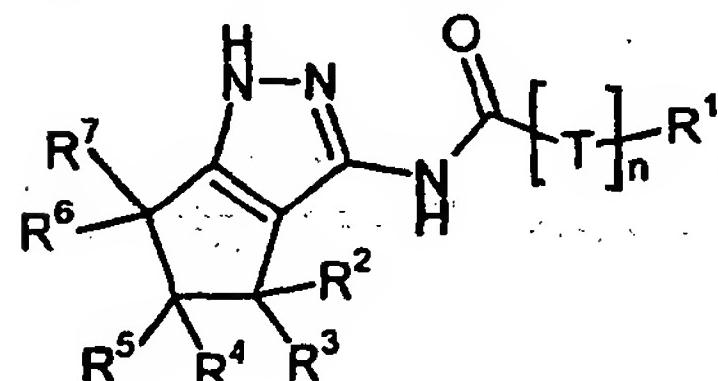
Schmp. 191°C (Zers.)

MS-Cl(NH<sub>3</sub>): 138

<sup>5</sup>  
1H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 13.6 (br.s, NH), 6.9 (br.s, NH<sub>2</sub>), 3.1 (sext., J ≈ 7 Hz, 1H), 2.7–2.3 (m, 3H), 2.0–1.9 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7, 3H).

[0072] In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt.

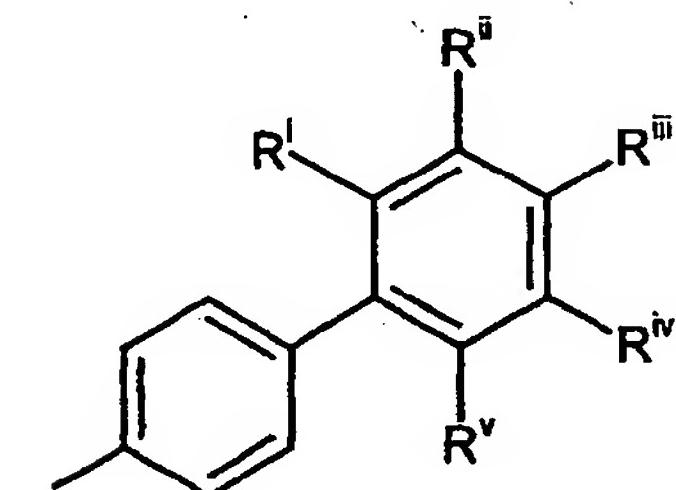
<sup>10</sup>



<sup>15</sup>

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff  
T = -CH<sub>2</sub>-  
R<sup>1</sup> =

<sup>20</sup>



<sup>25</sup>

<sup>30</sup>

| Beispiel<br>Nr. | n | R'<br>R" | R"<br>R" | R <sup>III</sup>                 | R <sup>IV</sup>      | R <sup>V</sup>    | MW       | Smp. [°C]   |
|-----------------|---|----------|----------|----------------------------------|----------------------|-------------------|----------|-------------|
| 1.2             | 1 | H        | H        | F                                | H                    | H                 | 335,3802 | 161-163     |
| 1.3             | 1 | H        | H        | H                                | H                    | F                 | 335,3802 | 179-181     |
| 1.4             | 1 | H        | H        | H                                | H                    | -OCH <sub>3</sub> | 347,4159 | 150         |
| 1.5             | 1 | H        | H        | H                                | -OCH <sub>3</sub>    | H                 | 347,4159 | 110-114     |
| 1.6             | 1 | H        | H        | -OCH <sub>3</sub>                | H                    | H                 | 347,4159 | 168-172     |
| 1.7             | 1 | H        | H        | H                                | -C(O)CH <sub>3</sub> | H                 | 359,4269 | 150         |
| 1.8             | 1 | H        | H        | -C(O)CH <sub>3</sub>             | H                    | H                 | 359,4269 | 112-114     |
| 1.9             | 1 | H        | H        | CN                               | H                    | H                 | 342,40   | 210 (Zers.) |
| 1.10            | 1 | H        | H        | H                                | NH <sub>2</sub>      | H                 |          |             |
| 1.11            | 1 | H        | H        | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                    | H                 |          |             |

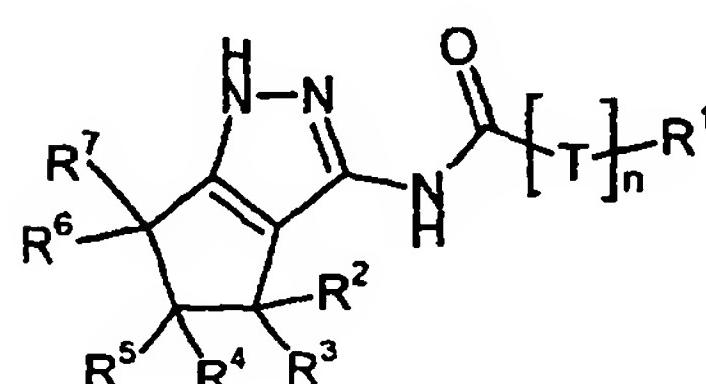
<sup>35</sup>

<sup>40</sup>

<sup>45</sup>

<sup>50</sup>

<sup>55</sup>

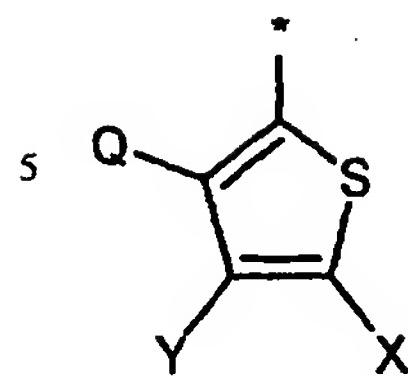


<sup>60</sup>

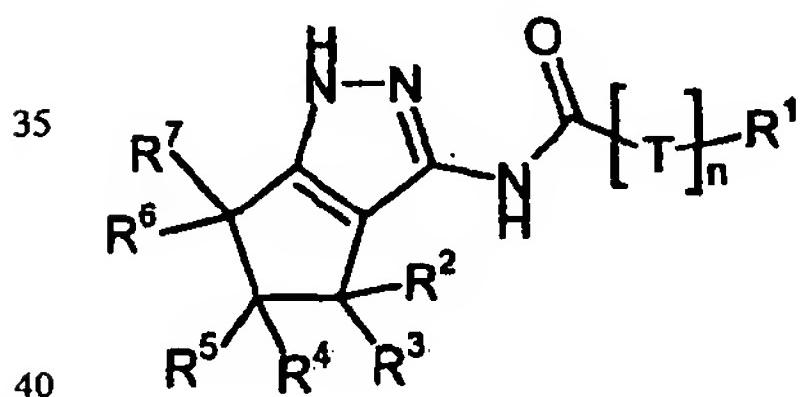
<sup>65</sup>

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff  
T = -CH<sub>2</sub>-

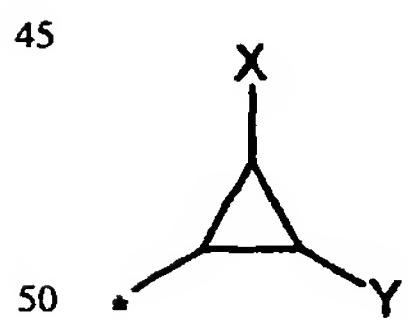
$$\mathbf{R}^1 =$$



| Beispiel Nr. | X | Y | Q | n | MW       | Smp. [°C]<br>MS/NMR                                     |
|--------------|---|---|---|---|----------|---|
| 2.0          | H | H | H | 1 | 247,3207 | 248(100%,<br>M+H);150<br>(12%);123<br>(24%)             |
| 2.1          | H | H | H | 0 | 233,2939 | 234(100%,<br>M+H);204<br>(36%);188<br>(12%);124<br>(3%) |



$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7 =$  Wasserstoff  
 $T = -CH_2-$   
 $R^1 =$



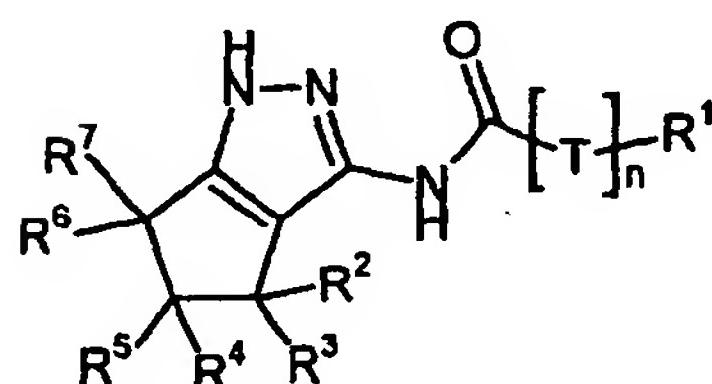
55

60

65

| Beispiel-Nr. | X | Y  | n | MW       | Smp. [°C]<br>MS/NMR                                      |
|--------------|---|----|---|----------|--|
| 3.0          | H | Ph | 0 | 267,3303 | 268(100%,<br>M+H);204<br>(43%);188<br>(24%);123<br>(11%) |
| 3.1          | H | H  | 0 | 191,2327 | 192(100%,<br>M+H)  |

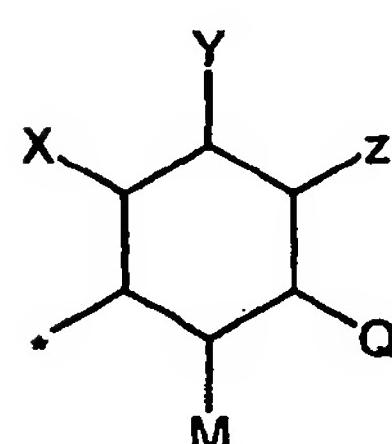
Ph = Phenyl



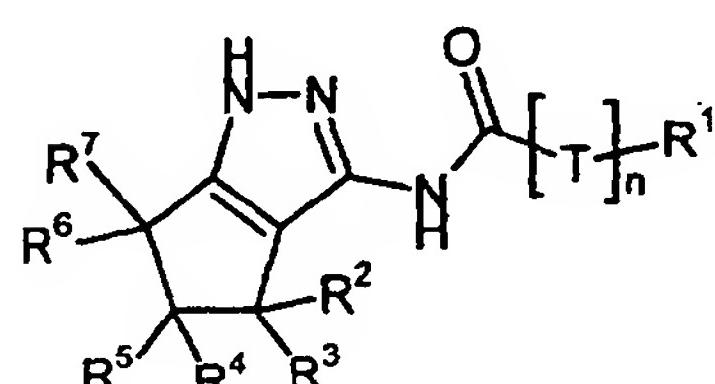
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff

T = -CH<sub>2</sub>-

R<sup>1</sup> =

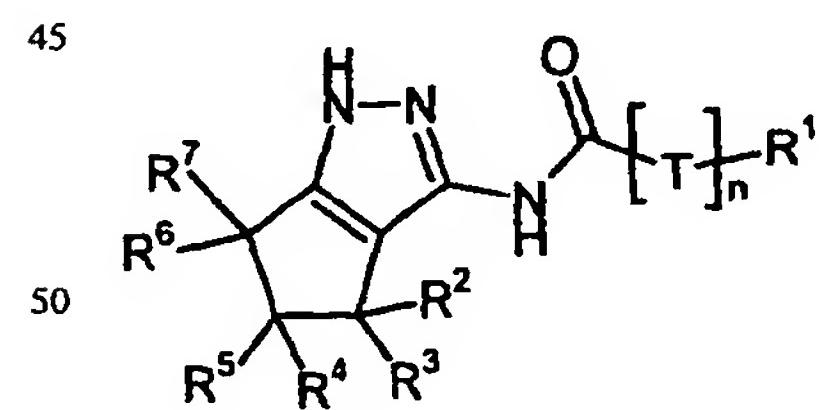


| Beispiel<br>Nr. | X | Y | n | Z | M | Q | MW       | Smp. [°C]<br>MS/NMR                        |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|----------|--|
| 4.0             | H | H | 0 | H | H | H | 233,3131 | 234(100%<br>,M+H);150<br>(3%);123<br>(28%) |

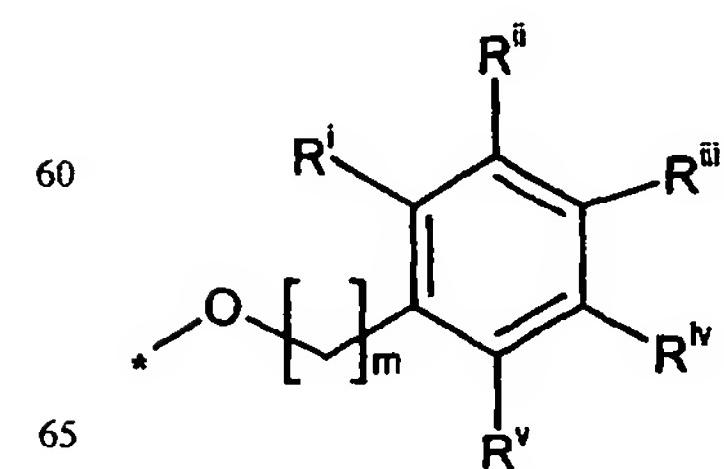


[0073] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff  
T = -CH<sub>2</sub>-

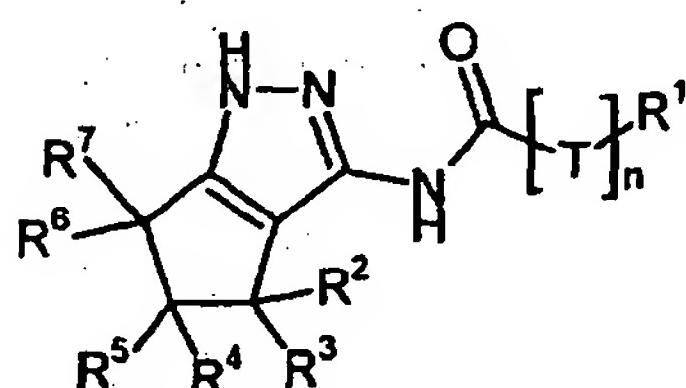
| Beispiel<br>Nr. | n | R <sup>1</sup>    | MW       | Smp. [°C]<br>MS/NMR  |
|-----------------|---|-------------------|----------|--|
| 5.0             | 2 | -SCH <sub>3</sub> | 225,3145 | 226(100%<br>,M+H);204<br>(6%);188<br>(3%);150<br>(5%);123<br>(22%) |
| 5.1             | 0 |                   | 271,2747 | 272(100%<br>,M+H);204<br>(8%);188<br>(5%);149<br>(46%)             |
| 5.2             | 0 |                   | 228,2538 |  |
| 5.3             | 1 |                   | 291,3523 | 176-178  |
| 5.4             | 0 |                   | 228,2538 |  |



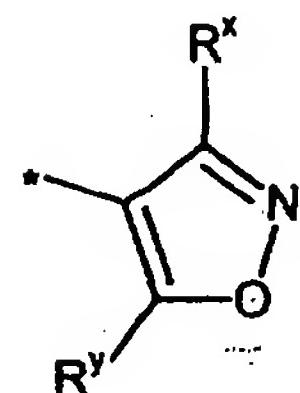
55      R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff  
 T = -CH<sub>2</sub>-  
 R<sup>1</sup> =



| Beispiel<br>Nr. | N | m | R <sup>I</sup>   | R <sup>II</sup> | R <sup>III</sup> | R <sup>IV</sup> | R <sup>V</sup> | MW       | Smp. [°C]<br>MS/NMR             |
|-----------------|---|---|------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|----------|---------------------------------|
| 6.0             | 1 | 1 | H                | H               | H                | H               | H              | 271,3183 | 272(100%,M+H);150(3%);123(5%)   |
| 6.1             | 1 | 0 | -CH <sub>3</sub> | H               | Cl               | H               | H              | 305,7634 | 306(100%,M+H);150(11%);123(21%) |

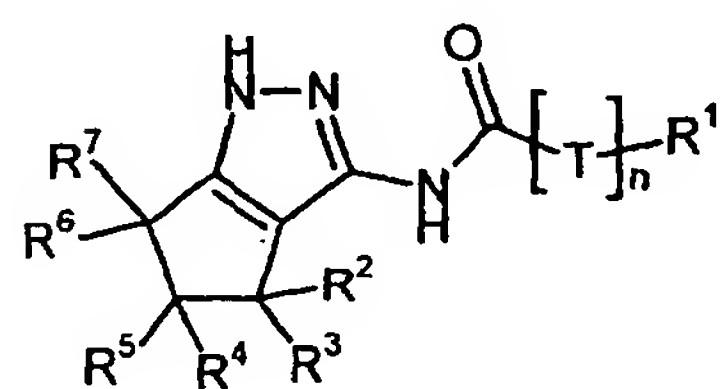


R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff  
R<sup>1</sup> =



| Beispiel<br>Nr. | N | R <sup>x</sup> | R <sup>y</sup>   | MW       | Smp. [°C]<br>MS/NMR                             |
|-----------------|---|----------------|------------------|----------|---|
| 7.0             | 0 | Ph             | -CH <sub>3</sub> | 308,3394 | 309(100%,M+H);204(28%);188(9%);144(15%);124(7%) |

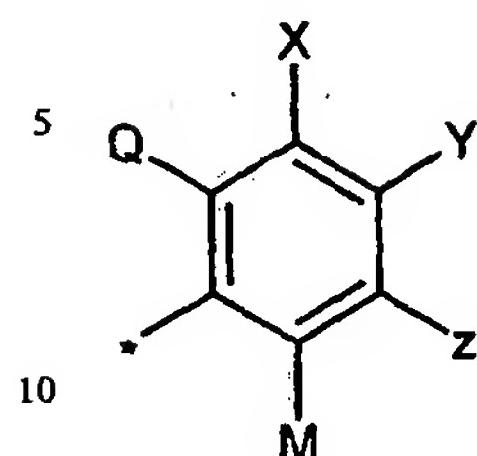
Ph = Phenyl



R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff

$$T = -CH_2-$$

$$R^1 =$$



| Beispiel<br>Nr. | X                 | Y                 | n | Z | M | Q | MW       | Smp. [°C]<br>MS/ NMR  |
|-----------------|-------------------|-------------------|---|---|---|---|----------|---|
|                 | -OCH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub> | 1 | H | H | H | 301,3441 | 302(100%,M+H);<br>151(22%);123(12%)                           |
| 8.1             | H                 | F                 | 1 | H | H | H | 259,2826 | 260(100%,M+H);<br>204(25%);188<br>(18%);150(11%);<br>123(34%) |
| 8.2             | -OCH <sub>3</sub> | H                 | 1 | H | H | H | 271,3183 | 272(100%,M+H);<br>204(7%);124(9%)                             |
| 8.3             | H                 | H                 | 2 | H | H | H | 255,3193 | 256(100%,M+H);<br>204(29%);188<br>(21%);150(7%);123<br>(53%)  |
| 8.4             | H                 | -OCH <sub>3</sub> | 1 | H | H | H | 271,3183 | 272(100%,M+H);<br>148(12%);121<br>(19%)                       |

45

50

55

60

65

## DE 101 48 617 A 1

| Beispiel<br>Nr. | X                 | Y                 | n | Z | M                 | Q | MW       | Smp. [°C]<br>MS/ NMR                             |
|-----------------|-------------------|-------------------|---|---|-------------------|---|----------|--|
| 8.5             | H                 | H                 | 1 | H | H                 | H | 241,2925 | 242(100%,M+H);<br>150(8%);123(30%)               |
| 8.6             | H                 | H                 | 0 | H | H                 | H | 227,2657 | 228(100%,M+H);<br>204(6%);187(8%)                |
| 8.7             | -OCH <sub>3</sub> | H                 | 1 | H | -OCH <sub>3</sub> | H | 301,3441 | 302(100%),M+H                                    |
| 8.8             | -CF <sub>3</sub>  | H                 | 0 | H | H                 | H | 295,2628 | 296(100%,M+H);20<br>4(22%);188(12%)              |
| 8.9             | F                 | H                 | 0 | H | H                 | H | 245,2558 | 246(100%,M+H);<br>204(22%);188<br>(12%);123(25%) |
| 8.10            | H                 | -OCH <sub>3</sub> | 0 | H | H                 | H | 257,2915 | 258(100%,M+H);<br>204(40%);188<br>(15%)          |
| 8.11            | H                 | I                 | 1 | H | H                 | H | 367,1846 | 180-181  |

5

10

15

20

25

30

35

40

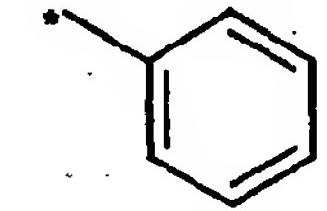
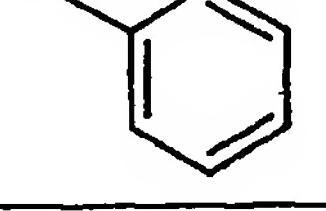
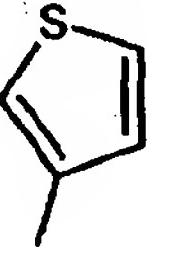
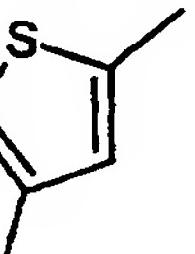
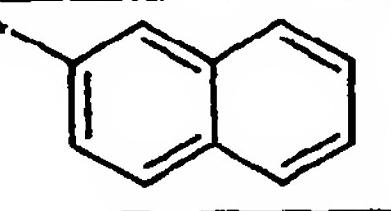
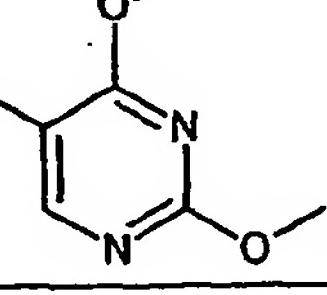
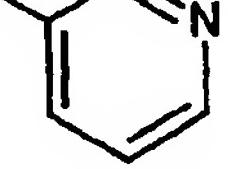
45

50

55

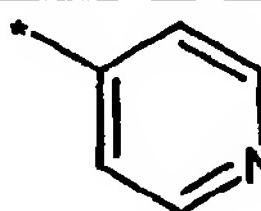
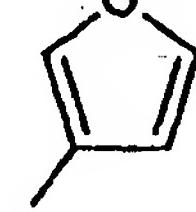
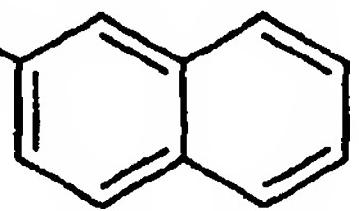
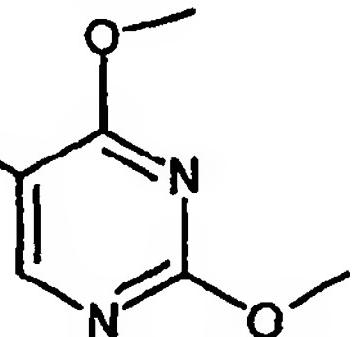
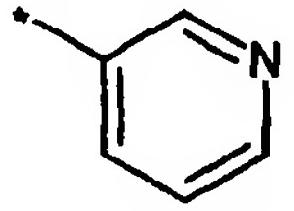
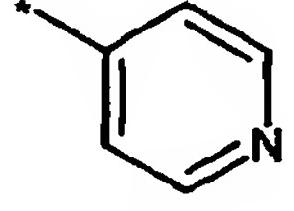
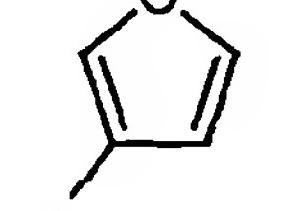
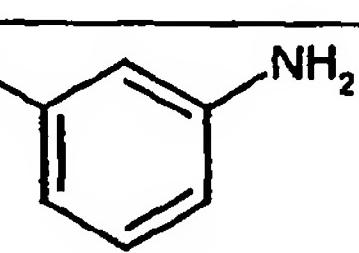
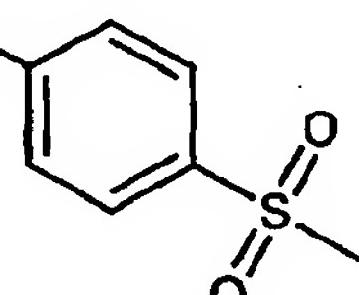
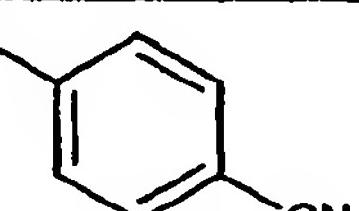
60

65

| Beispiel<br>Nr. | X  | Y   | n | Z | M | Q | MW       | Smp.<br>[°C]<br>MS/<br>NMR |
|-----------------|--|---|---|---|---|---|----------|----------------------------|
| 8.12            |  | H   | 1 | H | H | H | 317,3901 | 180-<br>181                |
| 8.13            | Br   | H   | 1 | H | H | H | 320,1886 | 208-<br>209                |
| 8.14            | H  | Br  | 1 | H | H | H | 320,1886 | 164-<br>166                |
| 8.15            | H  | -SCH <sub>3</sub>   | 1 | H | H | H | 287,3853 | 164-<br>166                |
| 8.16            | H  |  | 0 | H | H | H |          | 200<br>(Zers.)             |
| 8.17            | H  |  | 1 | H | H | H | 323,42   | 217-<br>218                |
| 8.18            | H  |  | 1 | H | H | H | 337,35   | 155-<br>156                |
| 8.19            | H  |  | 1 | H | H | H |          |                            |
| 8.20            | H  |  | 1 | H | H | H |          |                            |
| 8.21            | H  |  | 1 | H | H | H |          |                            |

60

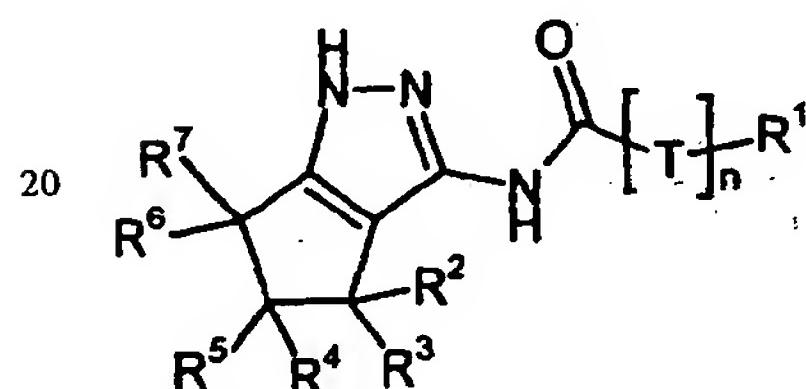
65

| Beispiel<br>Nr. | X  | Y   | n | Z | M | Q | MW     | Smp.<br>[°C]<br>MS/<br>NMR |
|-----------------|--|---|---|---|---|---|--------|----------------------------|
| 8.22            | H  |    | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.23            | H  |  | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.24            |  | H   | 1 | H | H | H | 188    |                            |
| 8.25            |  | H   | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.26            |  | H   | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.27            |  | H   | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.28            |  | H   | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.29            |  | H   | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.30            |  | H   | 1 | H | H | H |        |                            |
| 8.31            |  | H   | 1 | H | H | H | 342,40 | 173                        |

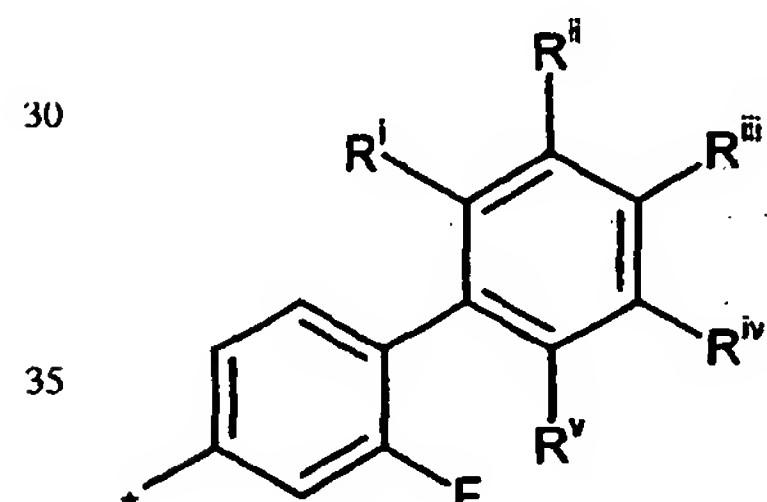
5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60

65

| Beispiel<br>Nr. | X | Y | n | Z | M | Q | MW     | Smp.<br>[°C]<br>MS/<br>NMR |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|--------|----------------------------|
| 8.32            |   | H | 1 | H | H | H | 360,42 | 205<br>(Zers.)             |



25  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  = Wasserstoff  
 $T = -CH(CH_3)-$   
 $R^1 =$



| Beispiel<br>Nr. | N | $R^I$ | $R^{II}$ | $R^{III}$ | $R^{IV}$ | $R^V$ | MW     | Smp. [°C]<br>MS/NMR |
|-----------------|---|-------|----------|-----------|----------|-------|--------|---------------------|
| 9.0             | 1 | H     | H        | H         | H        | H     | 349,41 | 218-220             |

45 [0074] Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

#### Anwendungsbeispiel 1

##### CDK2/CycE Kinase Assay

50 [0075] Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirusinfizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Martine, Klinik für Tumorbiologie Freiburg, erhalten. Histon III S, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

55 [0076] CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01–100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH 8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon III S, 0,2 µCi/Meßpunkt <sup>33</sup>P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH 8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

60 [0077] Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingegebautes <sup>33</sup>P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintilator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem <sup>33</sup>P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

# DE 101 48 617 A 1

## Anwendungsbeispiel 2

[0078] Proliferationsassay

[0079] Kultivierte humane MCF7 Tumorzellen wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-well Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s. u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01–30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zeltwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionswerte der Nullpunktplatte (= 0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (= 100%) berechnet.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| <b>Beispiel Nr.</b> | <b>CDK2/CycE</b>            |
|---------------------|-----------------------------|
|                     | <b>IC<sub>50</sub> [μM]</b> |
| 5                   |                             |
| 1.0                 | 7,0                         |
| 10                  | <10,0                       |
| 15                  |                             |
| 1.3                 | 7,0                         |
| 20                  |                             |
| 1.4                 | <10,0                       |
| 25                  |                             |
| 1.5                 | <10,0                       |
| 30                  |                             |
| 1.6                 | <10,0                       |
| 35                  |                             |
| 1.7                 | 4,3                         |
| 40                  |                             |
| 1.8                 | 6,5                         |
| 45                  |                             |
| 2.0                 | 4,0                         |
| 50                  |                             |
| 2.1                 | 4,0                         |
| 55                  |                             |
| 3.1                 | 4,0                         |
| 60                  |                             |
| 5.1                 | 4,0                         |
| 65                  |                             |
| 8.1                 | 3,0                         |
| 8.2                 | 7,6                         |
| 8.3                 | 3,0                         |

| <b>Beispiel Nr.</b> | <b>CDK2/CycE<br/>IC<sub>50</sub> [<math>\mu</math>M]</b> |
|---------------------|--|
| 8.4                 | 0,7  |
| 8.5                 | 1,5  |
| 8.6                 | 7,0  |
| 8.7                 | 5,2  |
| 8.9                 | 5,0  |
| 8.10                | 6,0  |
| 8.11                | 0,8  |
| 8.12                | 8,0  |
| 8.13                | 1,5  |
| 8.14                | 1,1  |
| 8.15                | 1,5  |

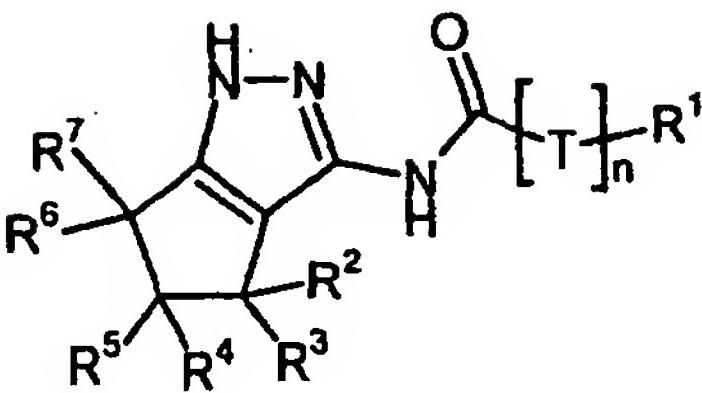
## Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

55

60

65



10

(I),

15

in der

R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

20

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

25

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal mit O,O; N,O; O,S; oder S,S, welches gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bilden,

oder

30

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder

35

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und

n für 0-6 steht,

40

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

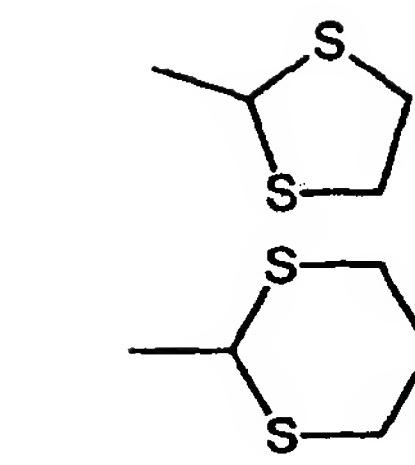
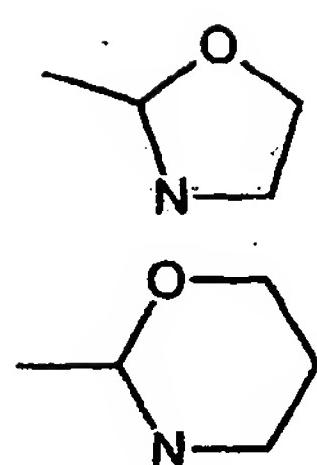
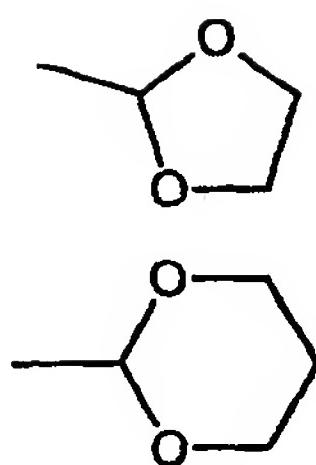
45

R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, steht,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur

65



5.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

bilden,  
oder

$R^2$  und  $R^4$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder

$R^3$  und  $R^5$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann,

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder

$R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,

T für  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2=CH_2-$ ,  $-CH \equiv CH-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$  oder  $=CO$  steht und

n für 0-6 steht,

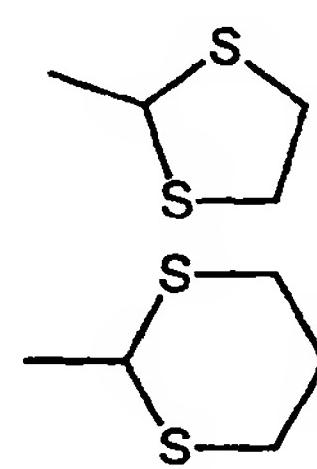
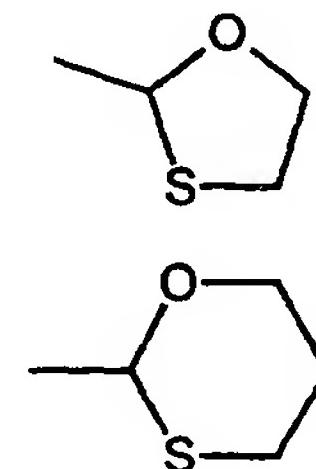
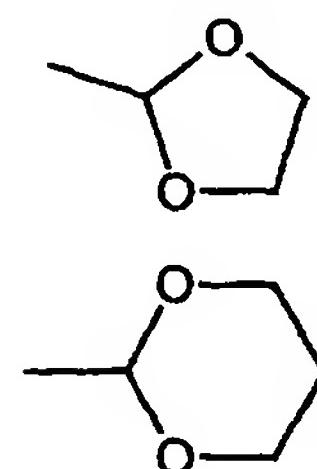
mit Ausnahme der Verbindungen, in denen  $R^1$  für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder Phenyl substituiert ist und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

$R^1$  für linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Heterocycloalkyl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio, Halo- $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfanyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfinyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe  $-C(O)C_{1-6}$ -Alkyl,  $NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-CON$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio, Halo- $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfanyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfinyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe  $-C(O)C_{1-6}$ -Alkyl,  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-CON$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, steht,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden,  
oder

$R^2$  und  $R^4$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder

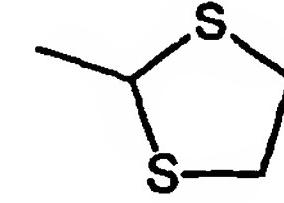
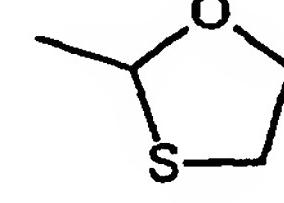
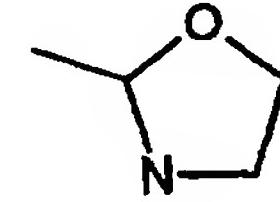
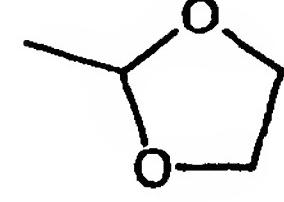
$R^3$  und  $R^5$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann,

# DE 101 48 617 A 1

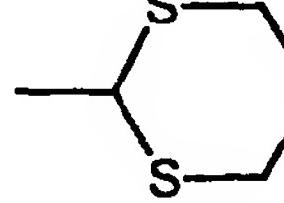
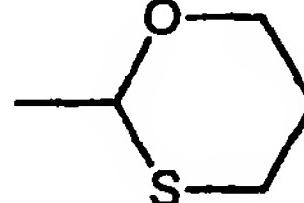
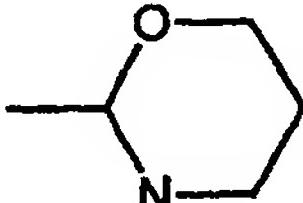
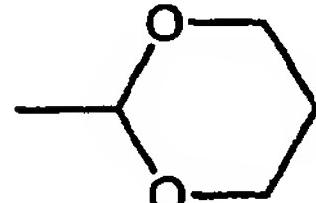
NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl  
 oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Ha-  
 logen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder  
 gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehr-  
 fach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl  
 oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
 T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -Ch≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
 n für 0-6 steht,  
 mit Ausnahme der Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder  
 Phenyl substituiert ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Iso-  
 meren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der  
 R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder  
 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Norbornyl,  
 Adamantanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cy-  
 clodecenyl, Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidi-  
 nyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chi-  
 nuclidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Pyranyl, Thiinyl, Dihydroazetyl, Cyclopropenyl, Cyclopentadi-  
 enyl, Phenyl, Tropyl, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Anthracenyl, Thienyl, Fu-  
 ranyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thia-  
 diazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazinyl, Oxepinyl, Azocinyl,  
 Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthal-  
 azinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl,  
 1,3-Benzodioxol-5-yl, Phenoazinyl oder Xanthenyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
 verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-  
 Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit  
 der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHCC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-  
 C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der ge-  
 gebenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
 Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylcar-  
 bonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -  
 NHCC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 steht,  
 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  
 Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert  
 sein kann,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder ver-  
 schieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl  
 substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder  
 Sechsring-Acetal der Struktur

45



50



55

bilden,  
 oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder  
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Al-  
 kyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder

60

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder  
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Al-  
 kyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

65

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl  
 oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Ha-  
 logen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder  
 gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach,  
 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-  
 di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder

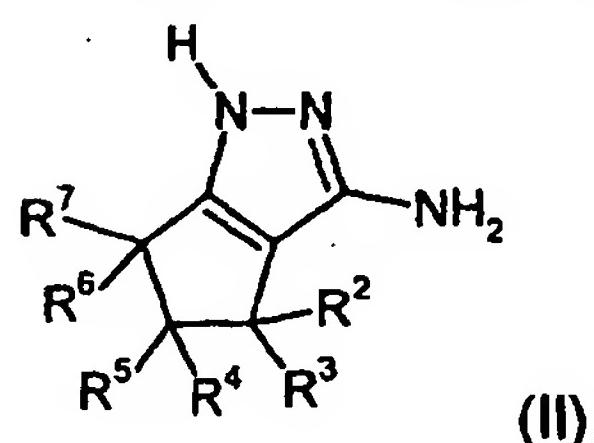
# DE 101 48 617 A 1

$R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
 T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
 n für 0-6 steht,  
 mit Ausnahme der Verbindungen, in denen  $R^1$  für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder  
 Phenyl substituiert ist und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Iso-  
 meren und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der  
 $R^1$  für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Phenyl, Biphenyl, Thienyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-  
 5-yl oder Isoxazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,  
 Amino, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, oder mit der  
 Gruppe -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder welches mit Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Pyridyl, Furanyl oder  
 Pyrimidinyl substituiert sein kann, welches gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Cyano oder mit der Gruppe -C(O)NH<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

T für die Gruppe -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O- steht und  
 n für 0-2 steht,  
 mit Ausnahme der Verbindungen, in denen  $R^1$  für Phenyl steht, welches in para-Position mit t-Butyl, Chlor oder  
 Phenyl substituiert ist und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Iso-  
 meren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel II,



in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischen-  
 produkte zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines  
 Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Aloperie und  
 Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch  
 und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter  
 Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Aloperie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Steno-  
 sen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizellulare Parasiten hervorgerufene  
 Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Er-  
 krankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia  
 und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neuro-  
 traumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankun-  
 gen zu verstehen sind.

9. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Er-  
 krankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale  
 Infektionen.

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 9 und 10 mit geeigneten  
 Formulierungs- und Trägerstoffen.

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der  
 cyclin-abhängigen Kinasen.

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4,  
 CDKs, CDK6, CDK7, CDK8 oder GSK9 ist.

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der  
 Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3β).

15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in Form eines phar-  
 mazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

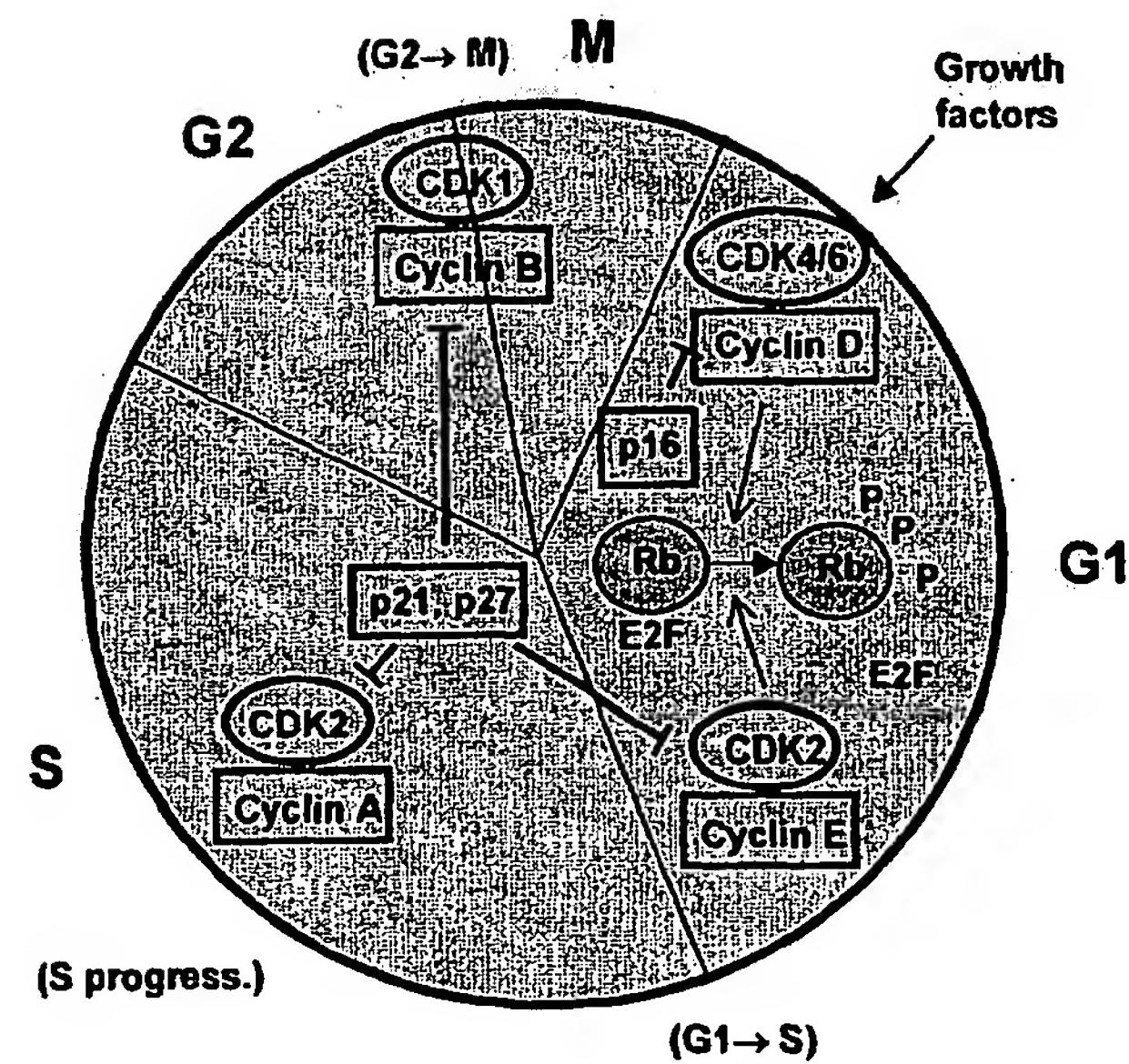


Fig. 1